

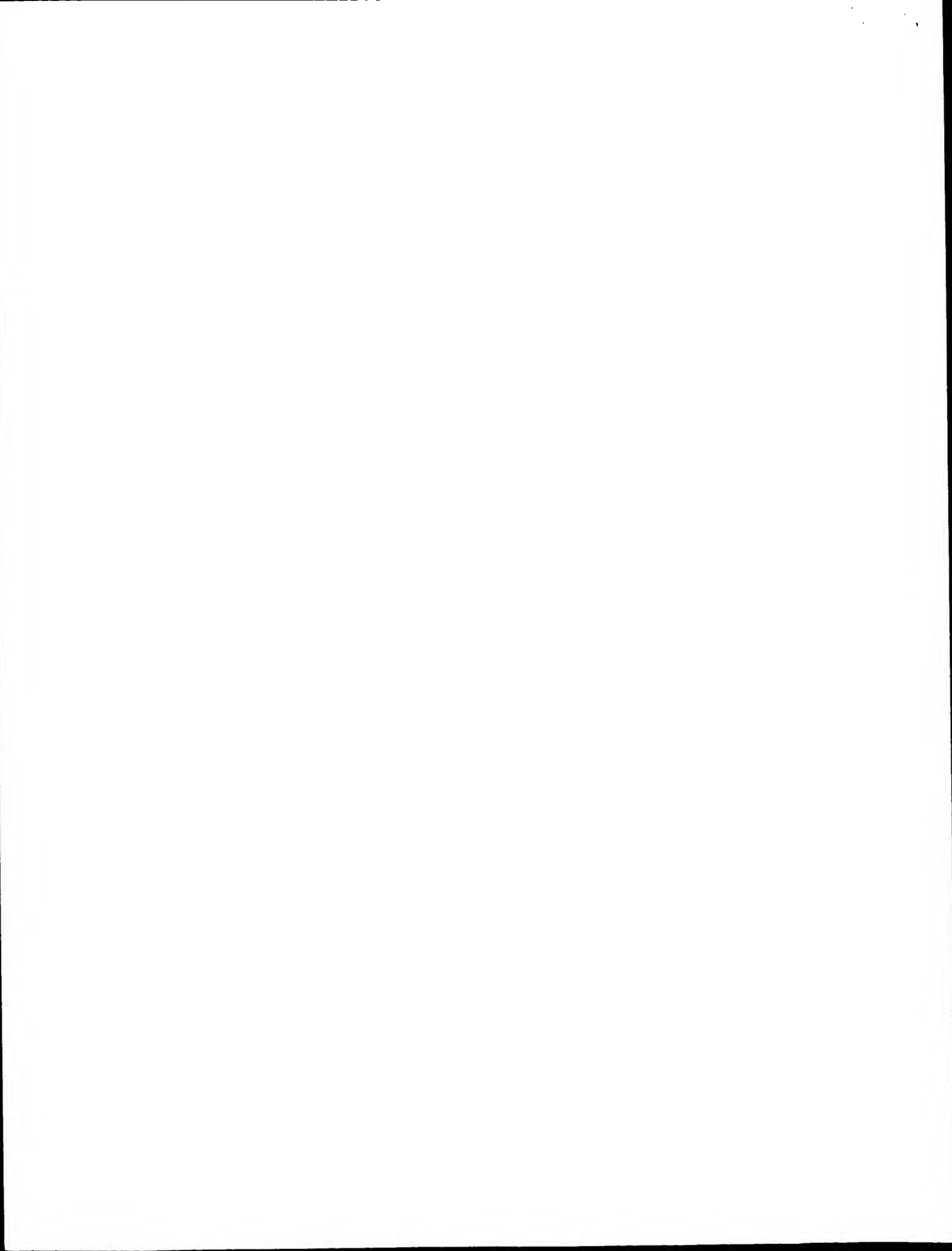
PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|--|-----------|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/155 // (A61K 31/155 A61K 31:085) | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 93/09770 (43) Date de publication internationale: 27 mai 1993 (27.05.93) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/01047 (22) Date de dépôt international: 12 novembre 1992 (12.11.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/13919 13 novembre 1991 (13.11.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel- Gance, F-92654 Boulogne Cédex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : LUC, Joëlle [FR/ FR]; 33, route de Blagnac, F-31200 Toulouse (FR). TO- SELLI, Dominique [FR/FR]; Lotissement La Bergerie, La Garrigue, F-81090 Castres (FR). | | (74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si de telles modifications sont</i> <i>reques.</i> |
| (54) Title: BACTERICIDAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING CHLORHEXIDINE AND EUGE- NOL (54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE BACTERICIDE CONTENANT DE LA CHLORHEXIDINE ET DE L'EUGENOL (57) Abstract The present invention relates to a bactericidal pharmaceutical composition characterized in that it is comprised of a synergic association of chlorhexidine and eugenol. (57) Abrégé La présente invention concerne une composition pharmaceutique bactéricide, caractérisée en ce qu'elle comporte une asso- ciation synergique de chlorhexidine et d'eugénol. | | |



COMPOSITION PHARMACEUTIQUE BACTERICIDE CONTENANT DE LA CHLORHEXIDINE
ET DE L'EUGENOL

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques bactéricides, actives sur la plupart des espèces bactériennes habituellement rencontrées chez l'homme, la tolérance de ces compositions étant en outre améliorée.

5 On sait en effet que la flore bactérienne présente chez l'homme, au niveau de la peau ou des différentes muqueuses comprend un grand nombre d'espèces, habituellement saprophytes. Un déséquilibre dans les proportions respectives des différentes souches ou une augmentation globale de la quantité de germes présents, pouvant résulter de la baisse
10 temporaire ou durable des défenses immunitaires, provoqueront l'apparition d'une pathologie plus ou moins grave.

De nombreux antiseptiques, que l'on peut définir comme des agents chimiques qui s'opposent à la prolifération des bactéries et les détruisent, ont été proposés en thérapeutique. On peut citer notamment les
15 halogènes, les sels de métaux lourds, les ammoniums quaternaires, l'acide salicylique et ses dérivés.

Ces antiseptiques sont administrés à titre prophylatique ou curatif.

Cette administration, lorsqu'elle est répétée, peut conduire à
20 l'apparition d'effets secondaires indésirables du type irritation ou sensibilisation par idiosyncrasie. On cherche donc à obtenir des produits ayant une efficacité satisfaisante sur la plupart des souches responsables des pathologies rencontrées en dermatologie ou en stomatologie, tout en permettant de réduire les doses administrées, et donc les effets secondaires.
25

La Demanderesse a trouvé de manière surprenante qu'une composition pharmaceutique renfermant une association de deux antiseptiques particuliers permet de remplir ces objectifs.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet une
30 composition pharmaceutique bactéricide, caractérisée en ce qu'elle comporte une association synergique de chlorhexidine et d'eugénol.

La chlorhexidine, ou 1,1'-hexaméthylènebis[5-(p-chlorophényl) biguanide], est un antiseptique local décrit dans le brevet US 2 684 924, et largement utilisé en application topique, notamment en ORL, ou utérine, et comme désinfectant.

5 Ce composé peut être mis sous forme de différents sels ; le sel(s) utilisé dans la composition pharmaceutique sera choisi en fonction de sa solubilité dans les excipients et de sa non toxicité. Par le terme chlorhexidine, il est entendu, tout au long de la description, aussi bien la base que l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, tels que le digluconate, diglucohéptonate, di-iséthionate, diacétate ou dichlorhydrate de chlorhexidine.

10 Toutefois, les applications de chlorhexidine peuvent présenter un certain nombre d'inconvénients comme l'idiosyncrasie, le risque d'effets systémiques par pénétration cutanée lors d'applications répétées et, dans le cas de l'administration sous forme de bain de bouche, le noircissement des dents.

L'eugénol est une molécule utilisée en parfumerie, pour son arôme de clou de girofle et en dentisterie pour ses propriétés analgésiques associées à une légère action antiseptique.

20 L'association de l'eugénol avec la chlorhexidine conduit à une potentialisation mutuelle du pouvoir antibactérien, particulièrement le pouvoir antibactérien de l'eugénol.

Cette synergie s'observe pour une gamme de concentrations très inférieures aux concentrations couramment utilisées pour les produits seuls et présentant un optimum variable en fonction de la souche bactérienne considérée.

25 Elle se manifeste par une diminution des concentrations maximales bactéricides (CMB), dans un rapport de 4 à 16 pour la chlorhexidine et de 4 à 32, et même de 4 à 256 pour l'eugénol. Ce caractère est exprimé par la mesure d'un index FBC qui indique l'activité bactéricide d'un produit. Il est également mis en évidence sur des courbes indiquant la limite de bactéricidie pour des compositions dans lesquelles les

concentrations en chlorhexidine et en eugénol sont indiquées respectivement en ordonnées et en abscisses ; ces courbes présentent une forme nettement incurvée par rapport à la droite qui correspondrait à une association simplement additive.

5 De façon inattendue, l'association chlorhexidine-eugénol faisant l'objet de la présente invention, manifeste cependant une activité cytotoxique très inférieure à celle pouvant être observée pour d'autres associations d'antiseptiques. Cette caractéristique présente un intérêt
10 majeur in vivo, où les cellules impliquées dans le système de défense immunitaire se trouvent en contact avec l'antiseptique administré. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des affections parodontales et dentaires où ces cellules sont appelées sur le site d'infection.

Une composition présentant une cytotoxicité réduite (exprimée par un FCC index relativement élevé) se montrera moins traumat
15 isante pour le sujet et entraînera donc moins d'effets secondaires.

La composition renfermant une association chlorhexidine/eugénol se distingue des autres compositions pouvant être envisagées, en ce qu'elle présente à la fois une forte synergie des effets bactéricides, et une faible synergie cytotoxique, ce qui se traduit par un écart entre FCC et
20 FBC élevé, en moyenne de 0,194.

Plus particulièrement, une composition pharmaceutique selon l'invention comportera de la chlorhexidine, présente à une concentration comprise entre 0,01 % p/v et 0,5 % p/v, et de l'eugénol, présent à une concentration comprise entre 0,05 % p/v et 1 % p/v.

25 De préférence, la concentration en chlorhexidine pourra être comprise entre 0,02 % p/v et 0,2 % p/v.

De façon également préférée, la concentration en eugénol dans la composition est comprise entre 0,08 % p/v et 0,64 % p/v.

Des compositions comprenant une association de chlorhexidine et d'eugénol dans les limites de concentrations indiquées, présenteront une
30 bonne activité bactéricide, sans qu'il soit nécessaire d'augmenter les doses de chacun de ces produits.

En particulier, dans le cas de compositions administrées dans la cavité buccale, une concentration trop importante en eugénol conduit à un goût prononcé de clou de girofle qui n'est pas satisfaisant pour le patient.

5 Les concentrations en eugénol retenues de manière préférée dans la présente invention pallient cet inconvénient tout en assurant une activité bactéricide synergique permettant de diminuer considérablement les concentrations en chlorhexidine.

10 C'est ainsi que dans les compositions selon la présente invention, le rapport chlorhexidine/eugénol sera de manière préférée compris entre 2/1 et 1/32, ce qui permet d'observer de bons FBC index (très inférieurs à 0,75). Ceci pour des concentrations en chlorhexidine comprises entre 200 et 2000 µg/ml, et des concentrations en eugénol comprises entre 800 et 6400 µg/ml.

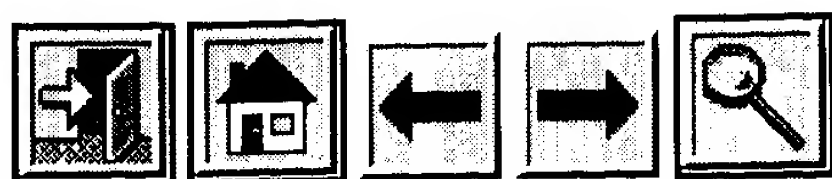
15 De manière préférée, ce rapport chlorhexidine/eugénol sera inférieur à 1.

20 Une bonne activité bactéricide de type synergique sur l'ensemble des souches susceptibles d'être rencontrées, est obtenue pour des compositions pharmaceutiques selon l'invention dans lesquelles, le rapport chlorhexidine/eugénol est de préférence égal à environ 1/4.

25 Selon l'un de ses aspects, la présente invention a donc pour objet une composition renfermant une association synergique de chlorhexidine et d'eugénol, la concentration en chlorhexidine étant comprise entre 200 et 1000 µg/ml, et la concentration en eugénol étant comprise entre 800 et 4000 µg/ml, avec un rapport chlorhexidine/eugénol égal à environ 1/4.

30 Une composition pharmaceutique telle qu'elle est définie dans la présente invention peut plus particulièrement avoir une activité qui s'exerce sur les souches bactériennes responsables d'affections de la cavité buccale telles que les caries, les maladies parodontales et les mycoses.

Parmi les souches présentes, on note les espèces *Streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga ochracea*, *Eikenella corrodens*.



Long View for STIC Online Catalog

Your Search: ISSN = 1043-6618

Displaying Record: 1 of 1

| | |
|---------------------|---|
| Title | Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society. |
| Imprint | London ; San Diego : Academic Press, c1989- |
| Dates of Pub | Vol. 29, no. 1 (Jan./Feb. 1994)- |
| Description | v. : ill. ; 24 cm. Pharmacological research communications |
| Contributors | Società italiana di farmacologia. |
| Frequency | Bimonthly |
| Notes | "Available on ADONIS, v. 29-37- (1994-1998)." Title from cover. |
| Subjects | Drugs --Research--Periodicals. Pharmacology --Periodicals. |
| ISSN | 1043-6618 |

| | | | |
|------------------------------------|------------|--------------------------------|-----------|
| Biotechnology and Chemical Library | ADONIS | | Available |
| Biotechnology and Chemical Library | RS122 .P45 | v.29 no.1-4 (1994) c.1 | Available |
| Biotechnology and Chemical Library | RS122 .P45 | v.29 no.3 (1994 APR) c.1 | Available |
| Biotechnology and Chemical Library | RS122 .P45 | v.30 no.1-4 1994 c.1 | Available |
| | RS122 .P45 | v.31 no.1-6 JAN-JUN 1995 c.1 | Available |
| Biotechnology and Chemical Library | RS122 .P45 | v.32 no.1-6 JUL-DEC 1995 c.1 | Available |
| Biotechnology and Chemical Library | RS122 .P45 | v.33 no.1-6 (1996 JAN-JUN) c.1 | Available |
| Biotechnology and Chemical Library | RS122 .P45 | v.34 no.1-6 JUL-DEC 1996 c.1 | Available |
| Biotechnology and Chemical Library | RS122 .P45 | v.35 no.1-4 JAN-APR 1997 c.1 | Available |
| Biotechnology and Chemical Library | RS122 .P45 | v.36 no.1-6 JUL-DEC 1997 c.1 | Available |
| Biotechnology and Chemical Library | RS122 .P45 | v.37 no.1-6 JAN-JUN 1998 c.1 | Available |



Email katherine.arendt@uspto.gov with any questions or comments about the STIC Online Catalog.

concentrations en chlorhexidine et en eugénol sont indiquées respectivement en ordonnées et en abscisses ; ces courbes présentent une forme nettement incurvée par rapport à la droite qui correspondrait à une association simplement additive.

5 De façon inattendue, l'association chlorhexidine-eugénol faisant l'objet de la présente invention, manifeste cependant une activité cytotoxique très inférieure à celle pouvant être observée pour d'autres associations d'antiseptiques. Cette caractéristique présente un intérêt
10 majeur in vivo, où les cellules impliquées dans le système de défense immunitaire se trouvent en contact avec l'antiseptique administré. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des affections parodontales et dentaires où ces cellules sont appelées sur le site d'infection.

Une composition présentant une cytotoxicité réduite (exprimée par un FCC index relativement élevé) se montrera moins traumatisante pour le sujet et entraînera donc moins d'effets secondaires.
15

La composition renfermant une association chlorhexidine/eugénol se distingue des autres compositions pouvant être envisagées, en ce qu'elle présente à la fois une forte synergie des effets bactéricides, et une faible synergie cytotoxique, ce qui se traduit par un écart entre FCC et
20 FBC élevé, en moyenne de 0,194.

Plus particulièrement, une composition pharmaceutique selon l'invention comportera de la chlorhexidine, présente à une concentration comprise entre 0,01 % p/v et 0,5 % p/v, et de l'eugénol, présent à une concentration comprise entre 0,05 % p/v et 1 % p/v.

25 De préférence, la concentration en chlorhexidine pourra être comprise entre 0,02 % p/v et 0,2 % p/v.

De façon également préférée, la concentration en eugénol dans la composition est comprise entre 0,08 % p/v et 0,64 % p/v.

Des compositions comprenant une association de chlorhexidine et d'eugénol dans les limites de concentrations indiquées, présenteront une
30 bonne activité bactéricide, sans qu'il soit nécessaire d'augmenter les doses de chacun de ces produits.

35

En particulier, dans le cas de compositions administrées dans la cavité buccale, une concentration trop importante en eugénol conduit à un goût prononcé de clou de girofle qui n'est pas satisfaisant pour le patient.

5 Les concentrations en eugénol retenues de manière préférée dans la présente invention pallient cet inconvénient tout en assurant une activité bactéricide synergique permettant de diminuer considérablement les concentrations en chlorhexidine.

10 C'est ainsi que dans les compositions selon la présente invention, le rapport chlorhexidine/eugénol sera de manière préférée compris entre 2/1 et 1/32, ce qui permet d'observer de bons FBC index (très inférieurs à 0,75). Ceci pour des concentrations en chlorhexidine comprises entre 200 et 2000 µg/ml, et des concentrations en eugénol comprises entre 800 et 6400 µg/ml.

15 De manière préférée, ce rapport chlorhexidine/eugénol sera inférieur à 1.

20 Une bonne activité bactéricide de type synergique sur l'ensemble des souches susceptibles d'être rencontrées, est obtenue pour des compositions pharmaceutiques selon l'invention dans lesquelles, le rapport chlorhexidine/eugénol est de préférence égal à environ 1/4.

25 Selon l'un de ses aspects, la présente invention a donc pour objet une composition renfermant une association synergique de chlorhexidine et d'eugénol, la concentration en chlorhexidine étant comprise entre 200 et 1000 µg/ml, et la concentration en eugénol étant comprise entre 800 et 4000 µg/ml, avec un rapport chlorhexidine/eugénol égal à environ 1/4.

30 Une composition pharmaceutique telle qu'elle est définie dans la présente invention peut plus particulièrement avoir une activité qui s'exerce sur les souches bactériennes responsables d'affections de la cavité buccale telles que les caries, les maladies parodontales et les mycoses.

Parmi les souches présentes, on note les espèces *Streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga ochracea*, *Eikenella corrodens*.

Selon les cas, la prolifération de ces souches au sein de la plaque dentaire provoque l'apparition de caries ou de parodontites.

In vivo, dans le cas des parodontopathies, le microenvironnement des bactéries subgingivales est un milieu complexe, principalement
5 composé de fluide crévicaire, riche en protéines, diminuant l'activité bactéricide de la chlorhexidine.

Candida albicans est le plus souvent responsable des mycoses buccales, et également sensible aux compositions selon l'invention.

Selon l'un des aspects de l'invention, la composition
10 pharmaceutique est caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition stomatologique destinée à être administrée localement dans la cavité buccale, en particulier sous forme de bain de bouche.

Elle peut également se présenter sous toute forme appropriée à ce type d'administration, tel que dentifrice, comprimé à sucer, baume
15 gingival ou solution pour irrigation des poches parodontales. Elle comprend évidemment tous les excipients nécessaires à sa formulation ainsi que des conservateurs, colorants, etc.

Toutes ces administrations pourront être effectuées à titre préventif ou curatif, de manière unique ou réitérée.

20 Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique renfermant une association bactéricide synergique telle qu'elle a été définie, et caractérisée en ce que son activité s'exerce sur les souches de bactéries cutanées.

Plus particulièrement, la présente invention a donc pour objet
25 une composition dermatologique, destinée à être appliquée localement, en particulier sous forme de lotion, de crème ou d'onguent.

Outre les véhicules pharmaceutiques adaptés et les adjuvants connus de l'homme de métier, de telles compositions peuvent également
30 comporter d'autres principes actifs comme par exemple des anti-inflammatoires dont l'action sera avantageusement complémentaire de l'activité bactéricide.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, et qui ne sont nullement destinés à en limiter la portée.

35

Dans ce qui suit, on se référera aux figures suivantes :

Figure 1 : Représentation en coordonnées logarithmiques et décimales, de l'activité des associations chlorhexidine/eugénol sur une souche de *Capnocytophaga ochracea*.

5 Figure 2 : Représentation en coordonnées logarithmiques et décimales, de l'activité des associations chlorhexidine/eugénol sur une souche de *Streptococcus mutans*.

EXEMPLE 1

10 Le type d'interaction entre la chlorhexidine et l'eugénol a été recherché sur des germes des principales affections de la cavité buccale, caries, parodontites et mycoses.

Trois souches bactériennes de chaque espèce ont été testées, deux sont d'origine parodontale (souche 2 et 3), les troisièmes souches
15 portent les références suivantes :

- *Streptococcus mutans* IPP (S. mutans 1)
- *Actinomyces viscosus* IPP 100655 (A. viscosus 1)
- *Lactobacillus acidophilus* IPP 7613 (L. acidophilus 1)
- *Actinobacillus actinomycetemcomitans* IPP 52106 (A. ac 1)
- 20 - *Capnocytophaga ochracea* IPP 8210 (*Capnocytophaga* 1)
- *Eikenella corrodens* IPP 7075 (E. corrodens 1)

En ce qui concerne les souches de *Candida albicans*, une souche est d'origine buccale (*C. albicans* 3), les deux autres sont référencées :

- 25 - *Candida albicans* ATCC 2091 (*C. albicans* 1)
- *Candida albicans* ATCC 10231 (*C. albicans* 2).

La méthode utilisée est une microméthode par dilution-neutralisation (selon la norme AFNOR NF T 72-150), adaptée à la technique de l'échiquier.

30 Grâce à l'utilisation de microplaques de 96 puits, cette méthode consiste en la réalisation d'une association complète de deux gammes de dilution sériées de deux antimicrobiens, de façon à ce que chaque concentration d'un antimicrobien se trouve en présence de toutes les concentrations de la gamme de l'autre antimicrobien, et inversement.

Les résultats peuvent être exprimés par le calcul du FBC index. Le FBC index rend compte du type d'interaction entre deux produits A et B, il est défini comme suit :

$$5 \quad \text{FBC} = \frac{\text{CMB du produit A seul}}{\text{CMB du produit A associé}} + \frac{\text{CMB du produit B seul}}{\text{CMB du produit B associé}}$$

Un FBC index $\leq 0,75$ définit une association synergique. Sa valeur est donc inversement proportionnelle au degré de synergie entre les deux antiseptiques.

10 Le tableau 1 rapporte, pour chaque souche testée, les valeurs des FBC index minimum ainsi que les CMB des produits associés lui correspondant, et les CMB des produits non associés.

Les associations chlorhexidine/eugénol se sont révélées synergiques sur l'ensemble des souches testées. Les FBC index déterminés
15 sont tous très inférieurs au FBC index correspondant à la limite de synergie (0,75) puisque le maximum obtenu est de 0,531.

Les CMB des produits associés sont divisés :

- par 2 à 16 pour la chlorhexidine,
- par 4 à 256 pour l'eugénol.

20 Ces résultats montrent donc une potentialisation mutuelle importante des activités bactéricides des 2 produits.

Les résultats peuvent également être exprimés sous forme de représentation graphique :

- la première est une représentation en coordonnées logarithmiques et
25 "simule" la microplaque d'association. Pour chaque coordonnée sont reportées les concentrations de chaque produit associé ou seul (intersection avec les axes). Les courbes en gras relient les points limites de bactéricidie. Pour chaque association, les limites théoriques de synergie ont été représentées en même temps que la courbe expérimentale.
- La deuxième est l'isobologramme de l'association, représenté en
30 coordonnées décimales.

Les figures 1 et 2 illustrent les résultats obtenus respectivement pour *Capnocytophaga* 1 et *Streptococcus mutans* 3.

Tableau 1 : FBC index et CMB des produits seuls ou associés
(exprimées en µg/ml)

| souche | CMB CHX | CMB Eugénol | FBC index | CMB CHX ass | CMB Eugénol ass |
|------------------|---------|-------------|-----------|-------------|-----------------|
| S. mutans 1 | 12,5 | 1600 | 0,375 | 1,56 | 400 |
| S. mutans 2 | 6,25 | 3200 | 0,375 | 1,56 | 400 |
| S. mutans 3 | 3,12 | 3200 | 0,313 | 0,78 | 200 |
| A. viscosus 1 | 200 | 1600 | 0,313 | 12,5 | 400 |
| A. viscosus 2 | 800 | 3200 | 0,258 | 200 | 25 |
| A. viscosus 3 | 50 | 800 | 0,313 | 3,12 | 200 |
| Lactobacillus 1 | 800 | 3200 | 0,313 | 200 50 | 200 800 |
| Lactobacillus 2 | 800 | 3200 | 0,313 | 200 50 | 200 800 |
| Lactobacillus 3 | 800 | 3200 | 0,5 | 200 | 800 |
| E. corrodens 1 | 100 | 1600 | 0,313 | 6,25 | 400 |
| E. corrodens 2 | 200 | 3200 | 0,188 | 12,5 | 400 |
| E. corrodens 3 | 100 | 3200 | 0,375 | 12,5 25 | 800 400 |
| A. ac 1 | 50 | 800 | 0,315 | 12,5 | 50 |
| A. ac 2 | 50 | 800 | 0,375 | 6,25 | 200 |
| A. ac 3 | 25 | 1600 | 0,313 | 1,56 | 400 |
| Capnocytophaga 1 | 200 | 1600 | 0,531 | 100 | 50 |
| Capnocytophaga 2 | 50 | 1600 | 0,25 | 6,25 | 200 |
| Capnocytophaga 3 | 50 | 1600 | 0,281 | 12,5 | 50 |
| C. albicans 1 | 50 | 3200 | 0,5 | 25 12,5 | 12,5 800 |
| C. albicans 2 | 50 | 3200 | 0,5 | 25 12,5 | 12,5 800 |
| C. albicans 3 | 100 | 3200 | 0,25 | 12,5 | 400 |

EXEMPLE 2

Différentes associations d'antimicrobiens ont été testées selon la méthode décrite à l'exemple 1.

On a associé deux à deux le digluconate de chlorhexidine (CHX), le chlorure de cétypyridinium (CCP), la polyvinylpyrrolidone iodée (PVPI), l'héxétidine, l'eugénol, et l'hexamidine.

Le tableau 2 montre la moyenne des FBC index minimum obtenue sur l'ensemble des souches. On constate que certaines combinaisons conduisent à des associations simplement additives, ou même antagonistes ($FBC > 2$) ; le meilleur FBC index est obtenu avec l'association chlorhexidine/eugénol.

Tableau 2

| | CHX | CCP | Héxétidine | Eugénol | PVPI | Hexamidine |
|------------|-----|----------------|----------------|----------------|------------------|------------------|
| CHX | | Syn (0,492) | Syn (0,545) | Syn (0,337) | Add (1,005) | Ant (> 2) |
| CCP | | | Add (0,938) | Add (0,947) | Add (1,048) | Ind (1,212) |
| Héxétidine | | | | Syn (0,69) | Ant (> 2) | Ant (> 2) |
| Eugénol | | | | | | Syn (0,606) |
| PVPI | | | | | | Add (0,973) |
| Hexamidine | | | | | | |

- Syn = Synergie ($FBC \text{ index} \leq 0,75$)
- Add = Additivité ($0,75 < FBC \leq 1,1$)
- Ant = Antagonisme ($FBC > 2$)
- () = Moyenne des FBC index minimum obtenus sur l'ensemble des souches

EXEMPLE 3

L'activité toxique des associations synergiques définies à l'exemple 2 a été testée sur les principaux éléments cellulaires impliqués dans les mécanismes de défense immunitaire (polynucléaires et macrophages), ainsi que sur les cellules épithéliales de la bouche.

Le tableau 3 montre que les associations les plus synergiques en bactéricidie se montrent également synergiques vis-à-vis des polynucléaires. Cette caractéristique est définie par le calcul d'un FCC index.

Tableau 3

| | <u>Association</u> | <u>FCC index</u> | <u>FBC index</u> | <u>FCC-FBC</u> |
|----|--------------------|------------------|------------------|----------------|
| 15 | CHX/CCP | 0,312 | 0,492 | - 0,18 |
| | CHX/Hexetidine | 0,625 | 0,545 | + 0,08 |
| | CHX/Eugénol | 0,531 | 0,337 | + 0,194 |

20

Les FCC obtenus ne suivent cependant pas les valeurs des FBC index puisque l'association chlorhexidine-eugénol, très synergique en bactéricidie, présente en cytotoxicité, une synergie beaucoup plus modérée.

En outre, l'association chlorhexidine-eugénol présente le plus grand écart entre FCC et FBC (idéalement, on recherche FCC - FBC le plus grand possible).

EXEMPLE 4

30

Il a été montré qu'une association de 250 µg/ml de chlorhexidine et de 1000 µg/ml d'eugénol avait la même activité qu'une solution de bain de bouche connue, dosée à 1000 µg/ml de chlorhexidine.

Ces résultats sont exprimés dans le tableau 4.

35

TABLEAU 4

| | DB 8453 | Formule de base | DB 8454 |
|------------------------------------|----------|--------------------|----------|
| Digluconate de chlorhexidine | 0.125 ml | 0.500 ml | 0.500 ml |
| Solution à 20 % (p/V) | 0.100 g | - | 0.400 g |
| Eugénol | 0.500 g | 0.500 g | 0.500 g |
| Chlorbutol | 1 g | 1 g | 1 g |
| Poloxalkol | 35 ml | 35 ml | 35 ml |
| Alcool éthylique à 95° | 44 g | 44 g | 44 g |
| Néosorb 70/70 B. Solution | 0.150 g | 0.150 g | 0.150 g |
| Menthol naturel | 0.090 g | 0.090 g | 0.090 g |
| Parahydroxybenzoate de méthyle ... | 0.045 g | 0.045 g | 0.045 g |
| Parahydroxybenzoate de propyle ... | 1.5 ml | 1.5 ml | 1.5 ml |
| Essence de menthe 1/200 | 0.003 g | 0.003 g | 0.003 g |
| Colorant rouge coccine | 100 ml | 100 ml | 100 ml |
| Eau stérilisée . qsp | | | |

5

10

15

20

25

30

35

TABLEAU 4 (SUITE)

| CMB (dilution active) vis-à-vis de 4 souches : | | | | |
|---|------|------|------|------|
| Lactobacillus acidophilus 7 | 1/16 | 1/16 | 1/16 | 1/32 |
| Actinomyces viscosus R | 1/16 | 1/16 | 1/16 | 1/32 |
| Actinomyces viscosus (NTCC 1095) . | 1/8 | 1/8 | 1/8 | 1/16 |
| Actinomyces naeslundii R | 1/8 | 1/8 | 1/8 | 1/16 |

La solution DB 8453 présente la même activité pour une concentration en chlorhexidine 4 fois moindre, donc moins d'effets secondaires (du type noircissement des dents).

La solution DB 8454 présente une augmentation nette de l'activité bactéricide pour une concentration en chlorhexidine identique.

EXEMPLE 5

Des associations de la chlorhexidine (sous forme du digluconate) avec d'autres produits de la même famille des phénols que l'eugénol ont été testées pour leur effet synergique. Les associations suivantes ont été testées :

- Chlorhexidine + Irgasan DP 300
- Chlorhexidine + Acide salicylique
- Chlorhexidine + Vératrol
- Chlorhexidine + Orthohydroxybiphényle
- Chlorhexidine + 4-Hexylrésorcinol

Les associations sont testées sur les souches bactériennes et fongiques suivantes :

- Streptococcus mutans IP 103220 (CI : B3)
- Lactobacillus acidophilus IP 7613 (CI : B11)
- Actinomyces naeslundii IP 100654 (CI : B55)
- Candida albicans ATCC 2091 (CI : F1)

Les résultats obtenus sont présentés ci dessous.

Association Chlorhexidine (CHX)/Irgasan (I)

| | CMB I seul | CMB I ass | CMB CHX seule | CMB CHX ass | FBC index |
|----------------|------------|------------|---------------|-------------|-----------|
| S. mutans | 25 | 12.5 (2) | 12.5 | 6.25 (2) | 1 |
| A. naeslundii | 12.5 | 6.25 (2) | 400 | 50 (8) | 0.625 |
| L. acidophilus | 12.5 | 0.09 (128) | 50 | 50 (1) | 1.007 |
| 5 C. albicans | 12.5 | 6.25 (2) | 25 | 6.25 (4) | 0.75 |

Association Chlorhexidine (CHX)/A. salicylique (A)

| | CMB A seul | CMB A ass | CMB CHX seule | CMB CHX ass | FBC index |
|------------------|------------|-----------|---------------|-------------|-----------|
| S. mutans | >12800 | - | 6.25 | - | >2 |
| 10 A. naeslundii | >12800 | 1600 (>8) | 400 | 100 (4) | <0.375 |
| L. acidophilus | >12800 | - | 50 | - | >2 |
| C. albicans | >12800 | - | 25 | - | >2 |

Association Chlorhexidine (CHX)/Vératrol (V)

| | CMB V seul | CMB V ass | CMB CHX seule | CMB CHX ass | FBC index |
|----------------|------------|-----------|---------------|-------------|-----------|
| 15 S. mutans | >6400 | 1600 (>4) | 12.5 | 6.25 (2) | >0.75 |
| A. naeslundii | >6400 | - | 800 | - | >1 |
| L. acidophilus | >6400 | - | 50 | - | >1 |
| C. albicans | >3200 | - | 25 | - | >1 |

20 Association Chlorhexidine (CHX)/o-hydroxybiphényl (O)

| | CMB O seul | CMB O ass | CMB CHX seule | CMB CHX ass | FBC index |
|----------------|------------|-----------|---------------|-------------|-----------|
| S. mutans | 800 | 400 (2) | 6.25 | 3.12 (2) | 1 |
| A. naeslundii | 800 | 200 (4) | 400 | 100 (4) | 0.5 |
| L. acidophilus | 400 | 100 (4) | 50 | 25 (2) | 0.75 |
| 25 C. albicans | 800 | 400 (2) | 50 | 1.56 (32) | 0.53 |

Association Chlorhexidine (CHX)/hexylrésorcinol (R)

| | CMB R seul | CMB R ass | CMB CHX seule | CMB CHX ass | FBC index |
|------------------|------------|-----------|---------------|-------------|-----------|
| S. mutans | 100 | 3.12 (32) | 6.25 | 3.12 (2) | 0.53 |
| 30 A. naeslundii | 100 | 25 (4) | 400 | 50 (8) | 0.375 |
| L. acidophilus | 100 | 25 (4) | 50 | 12.5 (4) | 0.5 |
| C. albicans | 100 | 25 (4) | 12.5 | 3.12 (4) | 0.5 |

35 Tableau 5: Valeurs des FBC index minimaux et des CMB (en µg/ml)
des produits seuls ou associés

L'association chlorhexidine - Irgasan n'est pas synergique, bien que les CMB de l'Irgasan soient beaucoup plus basses que celles de l'eugénol.

La synergie la plus forte est observée avec l'association chlorhexidine + eugénol.

EXEMPLE 6

L'activité synergique de l'association chlorhexidine/eugénol est testée sur des espèces bactériennes cutanées : *Staphylococcus aureus* et *Propionibacterium acnes*. Ces résultats sont présentés dans le tableau 6 suivant. Ils confirment l'activité synergique de l'association chlorhexidine - eugénol.

15

Tableau 6

| | | CMB (CHX) | CMB Eugénol | FBC index | CMB CHX ass | CMB Eugénol ass |
|----|-------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------------|
| 20 | | | | | | |
| | S. aureus 1 | 100 | 6400 | 0,375 | 12,6 | 1600 |
| | S. aureus 2 | 25 | 6400 | 0,375 | 3,12 | 1600 |
| 25 | | | | | 6,25 | 800 |
| | S. aureus 3 | 25 | 6400 | 0,312 | 1,56 | 1600 |
| | | | | | | |
| | P. acnes 1 | 25 | 6400 | 0,25 | 3,12 | 800 |
| 30 | P. acnes 2 | 12,5 | 3200 | 0,375 | 3,12 | 400 |
| | P. acnes 3 | 6,25 | 3200 | 0,312 | 1,56 | 200 |

35

EXEMPLE 7

Différentes formulations ont été réalisées selon la présente invention.

5

Formulation 1

| | | |
|----|--------------------------------|---------|
| | - Digluconate de chlorhexidine | 0,02 g |
| | - Eugénol | 0,08 g |
| 10 | - Chlorobutanol | 0,5 g |
| | - Poloxamer 188 | 1 g |
| | - Alcool éthylique à 95° | 35 ml |
| | - Sorbitol | 44 g |
| | - Menthol nature | 0,150 g |
| 15 | - Parahydrobenzoate de méthyle | 0,090 g |
| | - Parahydrobenzoate de propyle | 0,045 g |
| | - Essence de menthe 1/200 | 1,5 ml |
| | - Colorant rouge coccine | 0,003 g |
| | - Eau stérilisée qsp | 100 ml |

20

25

30

35

Formulation 2 (DB 8453)

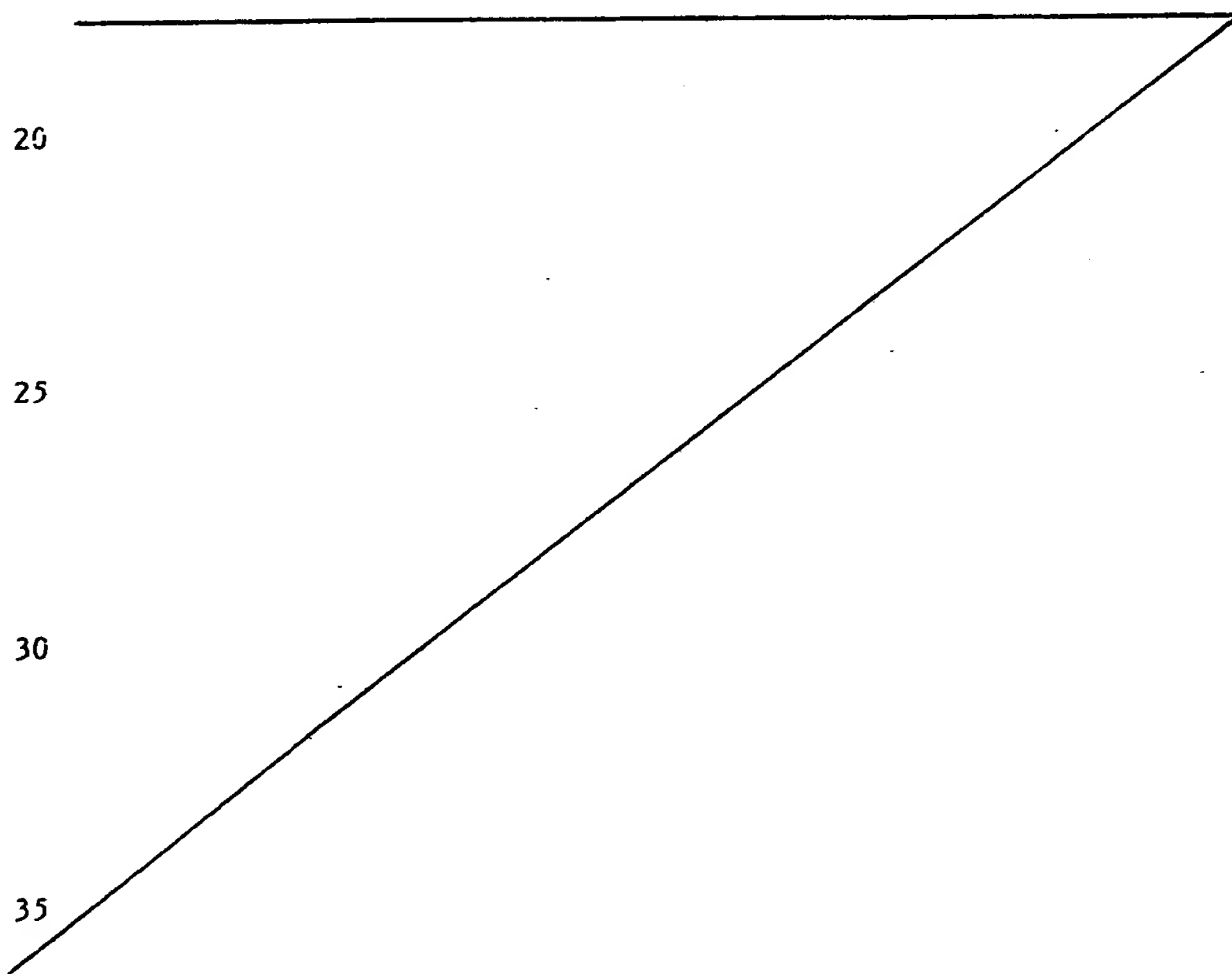
| | | |
|----|--------------------------------|---------|
| | - Digluconate de chlorhexidine | 0,025 g |
| | - Eugénol | 0,1 g |
| 5 | - Chlorobutanol | 0,5 g |
| | - Poloxamer 188 | 1 g |
| | - Alcool éthylique à 95° | 35 ml |
| | - Sorbitol | 44 g |
| | - Menthol nature | 0,150 g |
| 10 | - Parahydrobenzoate de méthyle | 0,090 g |
| | - Parahydrobenzoate de propyle | 0,045 g |
| | - Essence de menthe 1/200 | 1,5 ml |
| | - Colorant rouge coccine | 0,003 g |
| | - Eau stérilisée qsp | 100 ml |
| 15 | | |

Formulation 3 (DB 8454)

| | | |
|----|--------------------------------|---------|
| | - Digluconate de chlorhexidine | 0,1 g |
| 20 | - Eugénol | 0,4 g |
| | - Chlorobutanol | 0,5 g |
| | - Poloxamer 188 | 1 g |
| | - Alcool éthylique à 95° | 35 ml |
| | - Sorbitol | 44 g |
| 25 | - Menthol nature | 0,150 g |
| | - Parahydrobenzoate de méthyle | 0,090 g |
| | - Parahydrobenzoate de propyle | 0,045 g |
| | - Essence de menthe 1/200 | 1,5 ml |
| | - Colorant rouge coccine | 0,003 g |
| 30 | - Eau stérilisée qsp | 100 ml |

Formulation 4

| | | |
|----|--------------------------------|---------|
| | - Digluconate de chlorhexidine | 0,2 g |
| | - Eugénol | 0,4 g |
| 5 | - Chlorobutanol | 0,5 g |
| | - Poloxamer 188 | 1 g |
| | - Alcool éthylique à 95° | 35 ml |
| | - Sorbitol | 44 g |
| | - Menthol nature | 0,150 g |
| 10 | - Parahydrobenzoate de méthyle | 0,090 g |
| | - Parahydrobenzoate de propyle | 0,045 g |
| | - Essence de menthe 1/200 | 1,5 ml |
| | - Colorant rouge coccine | 0,003 g |
| | - Eau stérilisée qsp | 100 ml |
| 15 | | |



REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique bactéricide, caractérisée en ce qu'elle comporte une association synergique de chlorhexidine et d'eugéno^l.

5 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la chlorhexidine est présente à une concentration comprise entre 0,01 % p/v et 0,5 % p/v, et en ce que l'eugéno^l est présent à une concentration comprise entre 0,05 % p/v et 1 % p/v.

10 3. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que la chlorhexidine est présente à une concentration comprise entre 0,02 % p/v et 0,2% p/v.

4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'eugéno^l est présent à une concentration comprise entre 0,08 % p/v et 0,64 % p/v.

15 5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la chlorhexidine est présente à une concentration comprise entre 0,02 % p/v et 0,1 % p/v et l'eugéno^l est présent à une concentration comprise entre 0,08 % p/v et 0,4 % p/v.

20 6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rapport chlorhexidine/eugéno^l est compris entre 2/1 et 1/32.

7. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le rapport chlorhexidine/eugéno^l est égal à environ 1/4.

25 8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que son activité s'exerce sur les souches bactériennes responsables d'affections de la cavité buccale telles que les caries, les maladies parodontales et/ou les mycoses.

30 9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition stomatologique destinée à être appliquée localement dans la cavité buccale, en particulier sous forme de bain de bouche.

10. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que son activité s'exerce sur les souches de bactéries cutanées.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition dermatologique, destinée à être appliquée localement, en particulier sous forme de lotion, de crème ou d'onguent.

10

15

20

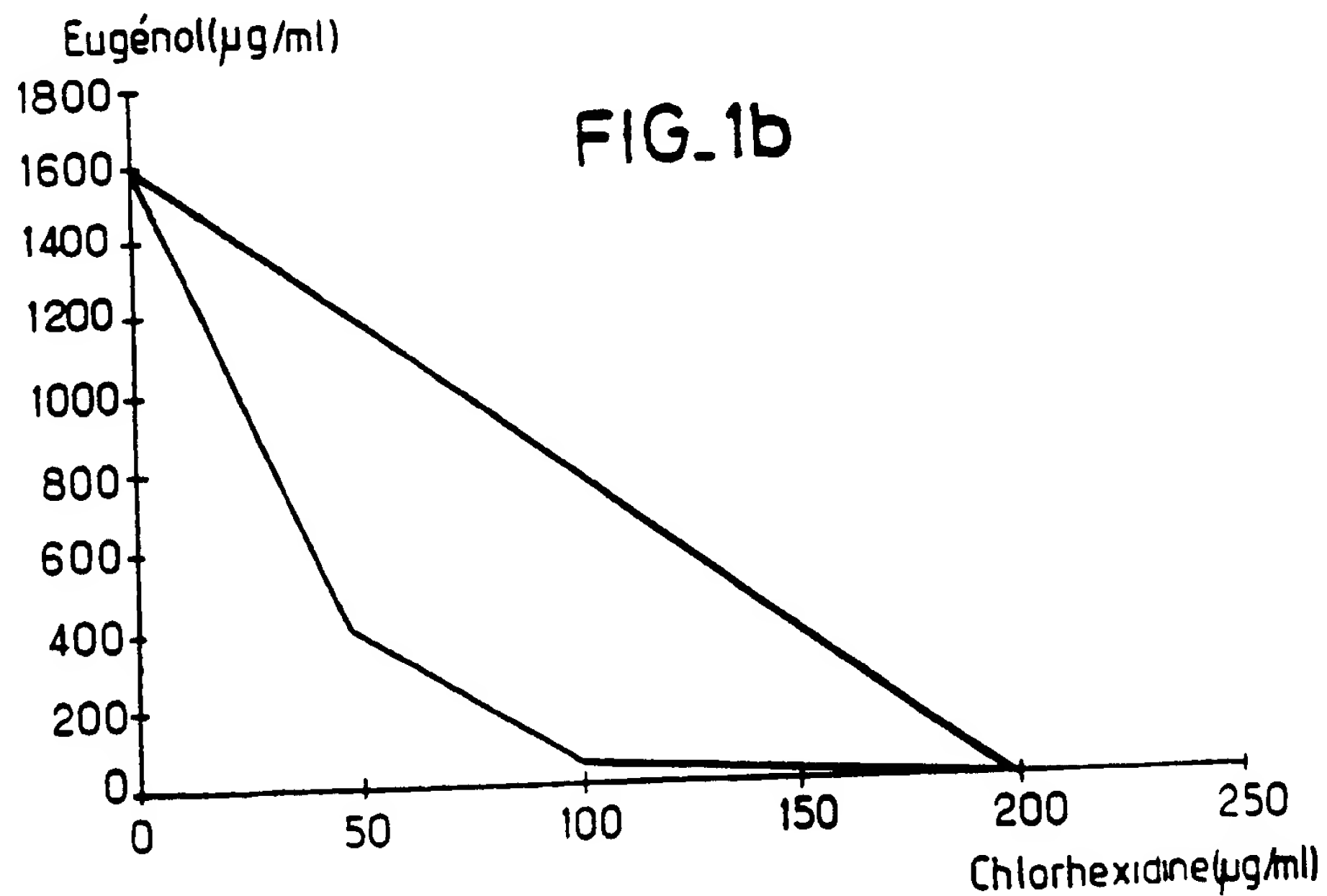
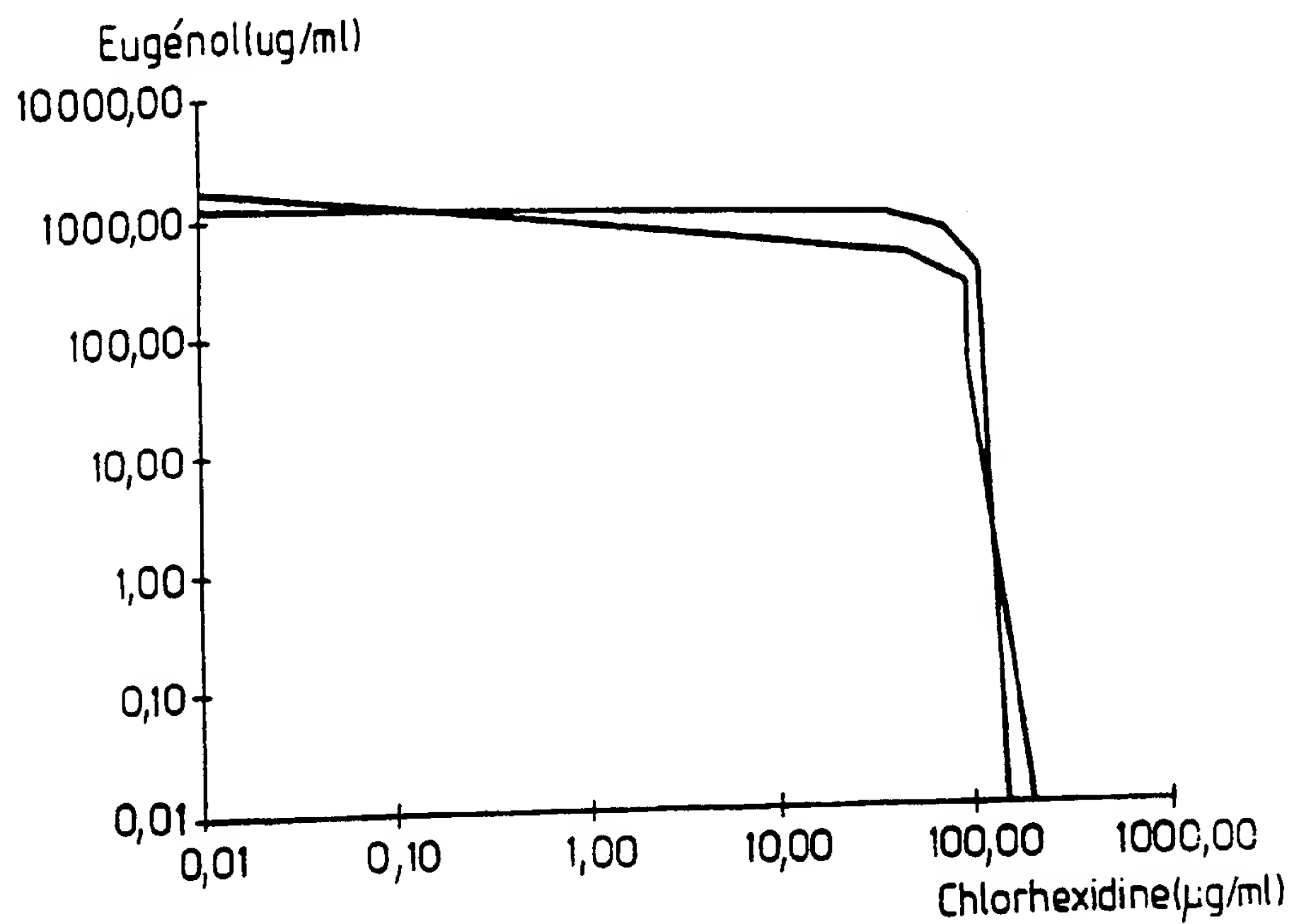
25

30

35

1/2

FIG. 1a



CAPNOCYTOPHAGA 1
FEUILLE DE REMPLACEMENT

2/2

FIG. 2a

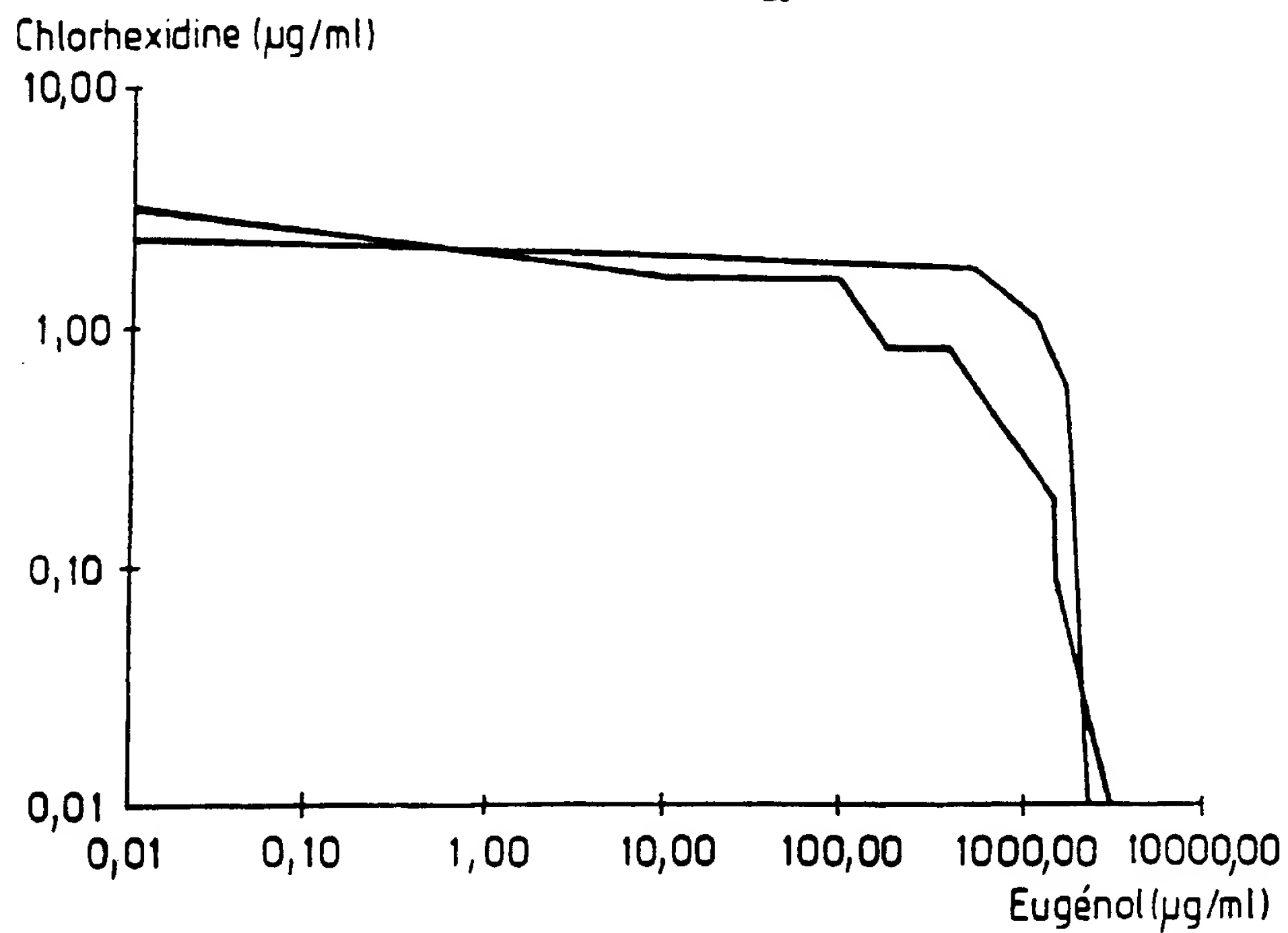
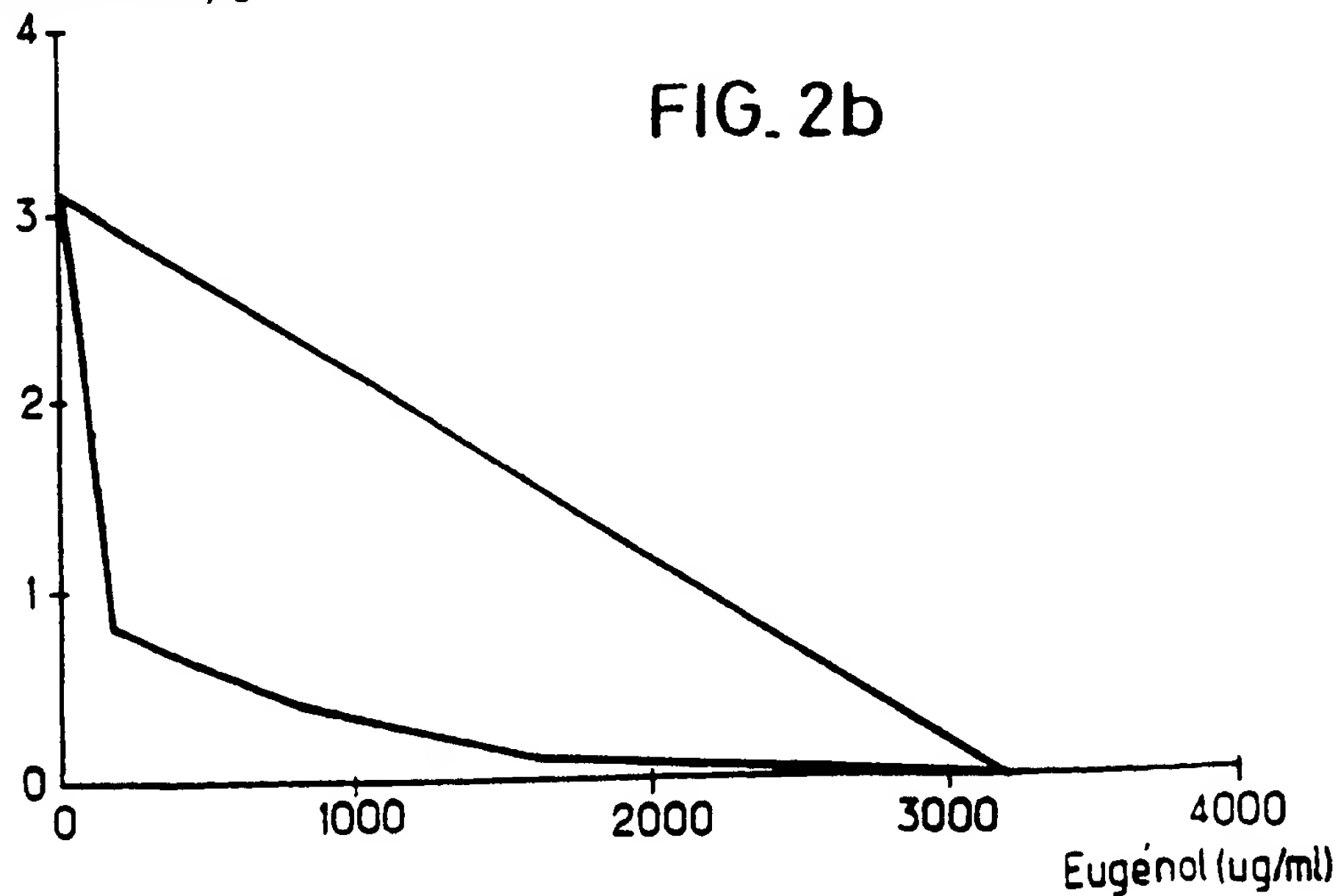
Chlorhexidine ($\mu\text{g/ml}$)

FIG. 2b



STREPTOCOCCUS MUTANS 3

FEUILLE DE REMPLACEMENT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/01047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5: A61K 31/155; //(A61K 31/155, 31:085)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|--------------------------|
| | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Vol. 10, No. 131 (C-346)(2188) 15 May 1986 & JP, A, 60 255 717 (RAION K. K.) 17 December 1985 see abstract ----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Vol. 7, No. 22 (C-148)(1167) 28 January 1983 & JP, A, 57 179 108 (SUNSTAR HAMIGAKI K.K.) 4 November 1982 see abstract ----- | 1-11 1-11 |

☐ Other documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Symbolic categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of actual completion of the international search

30 March 1993 (18.03.93)

Date of mailing of the international search report

30 March 1993 (30.03.93)

Name and mailing address of the ISA/
EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 92/01047

| | | |
|--|---|---|
| I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷ | | |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 A61K31/155; //(A61K31/155,31:085) | | |
| II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE | | |
| Documentation minimale consultée ⁸ | | |
| Système de classification | Symboles de classification | |
| CIB 5 | A61K | |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹ | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰ | | |
| Catégorie * | Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³ | No. des revendications visées ¹⁴ |
| X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 131 (C-346)(2188) 15 Mai 1986 & JP,A,60 255 717 (RAION K. K.) 17 Décembre 1985 voir abrégé --- | 1-11 |
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 7, no. 22 (C-148)(1167) 28 Janvier 1983 & JP,A,57 179 108 (SUNSTAR HAMIGAKI K. K.) 4 Novembre 1982 voir abrégé ----- | 1-11 |
| <p>* Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"A" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale | |
| 18 MARS 1993 | 30.3.93 | |
| Administration chargée de la recherche internationale | Signature du fonctionnaire autorisé | |
| OFFICE EUROPEEN DES BREVETS | LEHERTE C.F.M. | |

Generate Collection

L5: Entry 1 of 11

File: EPAB

May 27, 1993

PUB-NO: WO009309770A1

DOCUMENT-IDENTIFIER: WO 9309770 A1

TITLE: BACTERICIDAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING CHLORHEXIDINE AND EUGENOL

PUBN-DATE: May 27, 1993

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

LUC, JOELLE

FR

TOSELLI, DOMINIQUE

FR

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

PF MEDICAMENT

FR

APPL-NO: FR09201047

APPL-DATE: November 12, 1992

PRIORITY-DATA: FR09113919A (November 13, 1991)

INT-CL (IPC): A61K 31/085; A61K 31/155

EUR-CL (EPC): A61K031/155; A61K031/70

ABSTRACT:

CHG DATE=19970627 STATUS=O>The present invention relates to a bactericidal pharmaceutical composition characterized in that it is comprised of a synergic association of chlorhexidine and eugenol.